Health Canada Santé Canada

GUIDANCE FOR INDUSTRY

Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological / Biological Products ICH Topic Q5C

Published by authority of the
Ministry of Health

Date Adopted by the TPP	1999/12/16
Effective Date	2001/01/05

Therapeutic Products Programme
Guidance Document

Canada

101-04496/

Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health.

Health Canada

Our mission is to ensure that the drug, medical devices, and other therapeutic products available in Canada are safe, effective and of high quality and that narcotic and restricted substances are not abused or diverted from legitimate uses.

Therapeutic Products Programme

THERAPEUTIC PRODUCTS PROGRAMME WEBSITE
(TP-Web)

LET YOUR COMPUTER DO THE SEARCHING!

... Need to know how to market a new drug in Canada?

... Want information on the drug regulatory process?

... Need to know what the newest drugs on the Canadian market are?

... Want direct access to forms and policies?

... Need to know the requirements for labelling drugs?

All this and more is available on the

Therapeutic Products Programme Website
at
www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut

© Minister of Public Works and Government Services Canada 2000

Available in Canada through
Health Canada - Publications
Brooke Claxton Building, A.L. #0913A
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Tel: (613) 954-5995
Fax: (613) 941-5366

Également disponible en français sous le titre : Qualité des produits issus de la biotechnologie: Évaluation de la stabilité des produits biologiques ou issus de la biotechnologie

Catalogue No. H42-2/67-20-2000E
ISBN 0-662-29196-4

FOREWORD

This guidance has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. The ICH Steering Committee has endorsed the final draft and recommended its adoption by the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

In adopting this ICH guidance, the Therapeutic Products Programme (TPP) endorses the principles and practices described therein. This document should be read in conjunction with the accompanying covering letter and with the relevant sections of other applicable Programme guidances.

Guidance documents are meant to provide assistance to industry and health care professionals on **how** to comply with the TPP policies and governing statutes and regulations. They also serve to provide review and compliance guidance to TPP staff, thereby ensuring that the Programme's mandate is implemented in a fair, consistent and effective manner.

Guidance documents are administrative instruments not having force of law and, as such, allow for flexibility in approach. Alternate approaches to the principles and practices described in this document ***may be*** acceptable provided they are supported by adequate scientific justification. Alternate approaches should be discussed in advance with the Programme to avoid the possible finding that applicable statutory or regulatory requirements have not been met.

As a corollary to the above, it is equally important to note that the Programme reserves the right to request information or material, or define conditions not specifically described in this guidance, in order to allow the Programme to adequately assess the safety, efficacy or quality of a therapeutic product. The TPP is committed to ensuring that such requests are justifiable and that decisions are clearly documented.

TABLE OF CONTENTS

1. PREAMBLE 1

2. SCOPE OF THE ANNEX 1

3. TERMINOLOGY 2

4. SELECTION OF BATCHES 2
   - 4.1. Drug Substance (Bulk Material) 2
   - 4.2. Intermediates 3
   - 4.3. Drug Product (Final Container Product) 3
   - 4.4. Sample Selection 4

5. STABILITY-INDICATING PROFILE 4
   - 5.1. Protocol 5
   - 5.2. Potency 5
   - 5.3. Purity and Molecular Characterisation 6
   - 5.4. Other Product Characteristics 7

6. STORAGE CONDITIONS 7
   - 6.1. Temperature 7
   - 6.2. Humidity 7
   - 6.3. Accelerated and Stress Conditions 8
   - 6.4. Light 8
   - 6.5. Container/Closure 8
   - 6.6. Stability after Reconstitution of Freeze-Dried Product 9

7. TESTING FREQUENCY 9

8. SPECIFICATIONS 9

9. LABELLING 10

10. GLOSSARY 10

1. PREAMBLE

The guidance stated in the ICH harmonised tripartite guideline 'Stability Testing of New Drug Substances and Products" (27 October 1993) applies in general to biotechnological/biological products. However, biotechnological/biological products do have distinguishing characteristics to which consideration should be given in any well-defined testing program designed to confirm their stability during the intended storage period. For such products, in which the active components are typically proteins and/or polypeptides, maintenance of molecular conformation and, hence of biological activity, is dependent on noncovalent as well as covalent forces. The products are particularly sensitive to environmental factors such as temperature changes, oxidation, light, ionic content, and shear. In order to ensure maintenance of biological activity and to avoid degradation, stringent conditions for their storage are usually necessary.

The evaluation of stability may necessitate complex analytical methodologies. Assays for biological activity, where applicable, should be part of the pivotal stability studies. Appropriate physicochemical, biochemical and immunochemical methods for the analysis of the molecular entity and the quantitative detection of degradation products should also be part of the stability program whenever purity and molecular characteristics of the product permit use of these methodologies.

With the above concerns in mind, the applicant should develop the proper supporting stability data for a biotechnological/biologicalproduct and consider many external conditions which can affect the product's potency, purity and quality. Primary data to support a requested storage period for either drug substance or drug product should be based on long-term, real-time, real-condition stability studies. Thus, the development of a proper long-term stability program becomes critical to the successful development of a commercial product. The purpose of this document is to give guidance to applicants regarding the type of stability studies that should be provided in support of marketing applications. It is understood that during the review and evaluation process, continuing updates of initial stability data may occur.

2. SCOPE OF THE ANNEX

The guidance stated in this annex applies to well-characterised proteins and polypeptides, their derivatives and products of which they are components, and which are isolated from tissues, body fluids, cell cultures, or produced using rDNA technology. Thus, the document covers the generation and submission of stability data for products such as cytokines (interferons, interleukins, colony-stimulating factors, tumour necrosis factors), erythropoietins, plasminogen

activators, blood plasma factors, growth hormones and growth factors, insulins, monoclonal antibodies, and vaccines consisting of well-characterised proteins or polypeptides. In addition, the guidance outlined in the following sections may apply to other types of products, such as conventional vaccines, after consultation with the appropriate regulatory authorities. The document does not cover antibiotics, allergenic extracts, heparins, vitamins, whole blood, or cellular blood components.

3. TERMINOLOGY

For the basic terms used in this annex the reader is referred to the "Glossary" in the ICH harmonised tripartite guideline "Stability Testing of New Drug Substances and Products"(27 October 1993). However, since manufacturers of biotechnological/biological products sometimes use traditional terminology, traditional terms are specified in parentheses to assist the reader. A supplemental glossary is also included that explains certain terms used in the production of biotechnological/biological products.

4. SELECTION OF BATCHES

4.1. Drug Substance (Bulk Material)

Where bulk material is to be stored after manufacture but prior to formulation and final manufacturing, stability data should be provided on at least 3 batches for which manufacture and storage are representative of the manufacturing scale of production. A minimum of 6 months stability data at the time of submission should be submitted in cases where storage periods greater than 6 months are requested. For drug substances with storage periods of less than 6 months, the minimum amount of stability data in the initial submission should be determined on a case-by-case basis. Data from pilot-plant scale batches of drug substance produced at a reduced scale of fermentation and purification may be provided at the time the dossier is submitted to the regulatory agencies with a commitment to place the first 3 manufacturing scale batches into the long-term stability program after approval.

The quality of the batches of drug substance placed into the stability program should be representative of the quality of the material used in preclinical and clinical studies and of the quality of the material to be made at manufacturing scale. In addition, the drug substance (bulk material) made at pilot-plant scale should be produced by a process and stored under conditions

representative of that used for the manufacturing scale. The drug substance entered into the stability program should be stored in containers which properly represent the actual holding containers used during manufacture. Containers of reduced size may be acceptable for drug substance stability testing provided that they are constructed of the same material and use the same type of container/closure system that is intended to be used during manufacture.

4.2. Intermediates

During manufacture of biotechnological/biological products, the quality and control of certain intermediates may be critical to the production of the final product. In general, the manufacturer should identify intermediates and generate in-house data and process limits that assure their stability within the bounds of the developed process. While the use of pilot-plant scale data is permissible, the manufacturer should establish the suitability of such data using the manufacturing scale process.

4.3. Drug Product (Final Container Product)

Stability information should be provided on at least 3 batches of final container product representative of that which will be used at manufacturing scale. Where possible, batches of final container product included in stability testing should be derived from different batches of bulk material. A minimum of 6 months data at the time of submission should be submitted in cases where storage periods greater than 6 months are requested. For drug products with storage periods of less than 6 months, the minimum amount of stability data in the initial submission should be determined on a case-by-case basis. Product expiration dating will be based upon the actual data submitted in support of the application. Since dating is based upon the real-time/real-temperature data submitted for review, continuing updates of initial stability data should occur during the review and evaluation process. The quality of the final container product placed on stability studies should be representative of the quality of the material used in the preclinical and clinical studies. Data from pilot-plant scale batches of drug product may be provided at the time the dossier is submitted to the regulatory agencies with a commitment to place the first 3 manufacturing scale batches into the long term stability program after approval. Where pilot-plant scale batches were submitted to establish the dating for a product and, in the event that product produced at manufacturing scale does not meet those long-term stability specifications throughout the dating period or is not representative of the material used in preclinical and clinical studies, the applicant should notify the appropriate regulatory authorities to determine a suitable course of action.

4.4. Sample Selection

Where one product is distributed in batches differing in fill volume (e.g., 1 millilitre (ml), 2 ml, or 10 ml), unitage (e.g., 10 units, 20 units, or 50 units), or mass (e.g., 1 milligram (mg), 2 mg, or 5 mg) samples to be entered into the stability program may be selected on the basis of a matrix system and/or by bracketing.

Matrixing, i.e., the statistical design of a stability study in which different fractions of samples are tested at different sampling points, should only be applied when appropriate documentation is provided that confirms that the stability of the samples tested represents the stability of all samples. The differences in the samples for the same drug product should be identified as, for example, covering different batches, different strengths, different sizes of the same closure and possibly, in some cases, different container/closure systems. Matrixing should not be applied to samples with differences that may affect stability, such as different strengths and different containers/closures, where it cannot be confirmed that the products respond similarly under storage conditions.

Where the same strength and exact container/closure system is used for 3 or more fill contents, the manufacturer may elect to place only the smallest and largest container size into the stability program, i.e., bracketing. The design of a protocol that incorporates bracketing assumes that the stability of the intermediate condition samples are represented by those at the extremes. In certain cases, data may be needed to demonstrate that all samples are properly represented by data collected for the extremes.

5. STABILITY-INDICATING PROFILE

On the whole, there is no single stability-indicating assay or parameter that profiles the stability characteristics of a biotechnological/biological product. Consequently, the manufacturer should propose a stability-indicating profile that provides assurance that changes in the identity, purity and potency of the product will be detected.

At the time of submission, applicants should have validated the methods that comprise the stability-indicating profile and the data should be available for review. The determination of which tests should be included will be product-specific. The items emphasised in the following subsections are not intended to be all-inclusive, but represent product characteristics that should typically be documented to adequately demonstrate product stability.

5.1. Protocol

The dossier accompanying the application for marketing authorisation should include a detailed protocol for the assessment of the stability of both drug substance and drug product in support of the proposed storage conditions and expiration dating periods. The protocol should include all necessary information which demonstrates the stability of the biotechnological/biological product throughout the proposed expiration dating period including, for example, well-defined specifications and test intervals. The statistical methods that should be used are described in the tripartite guideline on stability.

5.2. Potency

When the intended use of a product is linked to a definable and measurable biological activity, testing for potency should be part of the stability studies. For the purpose of stability testing of the products described in this guideline, potency is the specific ability or capacity of a product to achieve its intended effect. It is based on the measurement of some attribute of the product and is determined by a suitable quantitative method. In general, potencies of biotechnological/biological products tested by different laboratories can be compared in a meaningful way only if expressed in relation to that of an appropriate reference material. For that purpose, a reference material calibrated directly or indirectly against the corresponding national or international reference material should be included in the assay.

Potency studies should be performed at appropriate intervals as defined in the stability protocol and the results should be reported in units of biological activity calibrated, whenever possible, against nationally or internationally recognised standard. Where no national or international reference standards exist, the assay results may be reported in in-house derived units using a characterised reference material.

In some biotechnological/biological products, potency is dependent upon the conjugation of the active ingredient(s) to a second moiety or binding to an adjuvant. Dissociation of the active ingredients) from the carrier used in conjugates or adjuvants should be examined in real-time/real-temperature studies (including conditions encountered during shipment). The assessment of the stability of such products may be difficult since, in some cases, *in vitro* tests for biological activity and physicochemical characterisation are impractical or provide inaccurate results. Appropriate strategies (e.g., testing the product prior to conjugation/binding, assessing the release of the active compound from the second moiety, *in vivo* assays) or the use of an appropriate surrogate test should be considered to overcome the inadequacies of *in vitro* testing.

5.3. Purity and Molecular Characterisation

For the purpose of stability testing of the products described in this guideline, purity is a relative term. Due to the effect of glycosylation, deamidation, or other heterogeneities, the absolute purity of a biotechnological/biologicalproduct is extremely difficult to determine. Thus, the purity of a biotechnological/biologicalproduct should be typically assessed by more than one method and the purity value derived is method-dependent. For the purpose of stability testing, tests for purity should focus on methods for determination of degradation products.

The degree of purity, as well as individual and total amounts of degradation products of the biotechnological/biological product entered into the stability studies, should be reported and documented whenever possible. Limits of acceptable degradation should be derived from the analytical profiles of batches of the drug substance and drug product used in the preclinical and clinical studies.

The use of relevant physicochemical, biochemical and immunochemical analytical methodologies should permit a comprehensive characterisation of the drug substance and/or drug product (e.g., molecular size, charge, hydrophobicity) and the accurate detection of degradation changes that may result from deamidation, oxidation, sulfoxidation, aggregation or fragmentation during storage. As examples, methods that may contribute to this include electrophoresis (SDS-PAGE, immunoelectrophoresis, Western blot, isoelectrofocusing), high-resolution chromatography (e.g., reversed-phase chromatography, gel filtration, ion exchange, affinity chromatography), and peptide mapping.

Wherever significant qualitative or quantitative changes indicative of degradation product formation are detected during long-term, accelerated and/or stress stability studies, consideration should be given to potential hazards and to the need for characterisation and quantification of degradation products within the long-term stability program. Acceptable limits should be proposed and justified, taking into account the levels observed in material used in preclinical and clinical studies.

For substances that cannot be properly characterised or products for which an exact analysis of the purity cannot be determined through routine analytical methods, the applicant should propose and justify alternative testing procedures.

5.4. Other Product Characteristics

The following product characteristics, though not specifically relating to biotechnological/biological products, should be monitored and reported for the drug product in its final container:

> Visual appearance of the product (colour and opacity for solutions/suspensions; colour, texture and dissolution time for powders), visible particulars in solutions or after the reconstitution of powders or lyophilised cakes, pH, and moisture level of powders and lyophilised products.

Sterility testing or alternatives (e.g., container/closure integrity testing) should be performed at a minimum initially and at the end of the proposed shelf-life.

Additives (e.g., stabiliser,, preservatives) or excipients may degrade during the dating period of the drug product. If there is any indication during preliminary stability studies that reaction or degradation of such materials adversely affect the quality of the drug product, these items may need to be monitored during the stability program.

The container/closure has the potential to adversely affect the product and should be carefully evaluated (see below).

6. STORAGE CONDITIONS

6.1. Temperature

Since most finished biotechnological/biological products need precisely defined storage temperatures, the storage conditions for the real-time/real-temperature stability studies may be confined to the proposed storage temperature.

6.2. Humidity

Biotechnological/biological products are generally distributed in containers protecting them against humidity. Therefore, where it can be demonstrated that the proposed containers (and conditions of storage) afford sufficient protection against high and low humidity, stability tests at different relative humidifies can usually be omitted. Where humidity-protecting containers are not used, appropriate stability data should be provided.

6.3. Accelerated and Stress Conditions

As previously noted, the expiration dating should be based on real-time/real-temperature data. However, it is strongly suggested that studies be conducted on the drug substance and drug product under accelerated and stress conditions. Studies under accelerated conditions may provide useful support data for establishing the expiration date, provide product stability information for future product development (e.g., preliminary assessment of proposed manufacturing changes such as change in formulation, scale-up), assist in validation of analytical methods for the stability program, or generate information which may help elucidate the degradation profile of the drug substance or drug product. Studies under stress conditions may be useful in determining whether accidental exposures to conditions other than those proposed (e.g., during transportation) are deleterious to the product and also for evaluating which specific test parameters may be the best indicators of product stability. Studies of the exposure of the drug substance or drug product to extreme conditions may help to reveal patterns of degradation; if so, such changes should be monitored under proposed storage conditions. While the tripartite guideline on stability describes the conditions of the accelerated and stress study, the applicant should note that those conditions may not be appropriate for biotechnological/biological products. Conditions should be carefully selected on a case-by-case basis.

6.4. Light

Applicants should consult the appropriate regulatory authorities on a case-by case basis to determine guidance for testing.

6.5. Container/Closure

Changes in the quality of the product may occur due to the interactions between the formulated biotechnological/biological product and container/closure. Where the lack of interactions cannot be excluded in liquid products (other than sealed ampoules), stability studies should include samples maintained in the inverted or horizontal position (i.e., in contact with the closure), as well as in the upright position, to determine the effects of the closure on product quality. Data should be supplied for all different container/closure combinations that will be marketed.

In addition to the standard data necessary for a conventional single-use vial, the applicant should demonstrate that the closure used with a multiple-dose vial is capable of withstanding the conditions of repeated insertions and withdrawals so that the product retains its full potency, purity, and quality for the maximum period specified in the instructions-for-use on containers, packages, and/or package inserts. Such labelling should be in accordance with relevant national/regional requirements.

6.6. Stability after Reconstitution of Freeze-Dried Product

The stability of freeze-dried products after their reconstitution should be demonstrated for the conditions and the maximum storage period specified on containers, packages, and/or package inserts. Such labelling should be in accordance with relevant national/regional requirements.

7. TESTING FREQUENCY

The shelf-lives of biotechnological/biologicalproducts may vary from days to several years. Thus, it is difficult to draft uniform guidelines regarding the stability study duration and testing frequency that would be applicable to all types of biotechnological/biologicalproducts. With only a few exceptions, however, the shelf-lives for existing products and potential future products will be within the range of 0.5 to 5 years. Therefore, the guidance is based upon expected shelf-lives in that range. This takes into account the fact that degradation of biotechnological/biological products may not be governed by the same factors during different intervals of a long storage period.

When shelf-lives of 1 year or less are proposed, the real-time stability studies should be conducted monthly for the first 3 months and at 3 month intervals thereafter. For products with proposed shelf-lives of greater than 1 year, the studies should be conducted every 3 months during the first year of storage, every 6 months during the second year, and annually thereafter.

While the testing intervals listed above may be appropriate in the pre-approval or pre-licence stage, reduced testing may be appropriate after approval or licensure-re where data are available that demonstrate adequate stability. Where data exist that indicate the stability of a product is not compromised, the applicant is encouraged to submit a protocol which supports elimination of specific test intervals (e.g., 9 month testing) for post-approval/post-licensure, long-term studies.

8. SPECIFICATIONS

Although biotechnological/biologicalproducts may be subject to significant losses of activity, physicochemical changes, or degradation during storage, international and national regulations have provided little guidance with respect to distinct release and end of shelf-life specifications. Recommendations for maximum acceptable losses of activity, limits for physicochemical

changes, or degradation during the proposed shelf-life have not been developed for individual types or groups of biotechnological/biological products but are considered on a case-by-case basis. Each product should retain its specifications within established limits for safety, purity, and potency throughout its proposed shelf-life. These specifications and limits should be derived from all available information using the appropriate statistical methods. The use of different specifications for release and expiration should be supported by sufficient data to demonstrate that clinical performance is not affected as discussed in the tripartite guideline on stability.

9. LABELLING

For most biotechnological/biological drug substances and drug products, precisely defined storage temperatures are recommended. Specific recommendations should be stated, particularly for drug substances and drug products that cannot tolerate freezing. These conditions, and where appropriate, recommendations for protection against light and/or humidity, should appear on containers, packages, and/or package inserts. Such labelling should be in accordance with relevant national/regional requirements.

10. GLOSSARY

Conjugated Product
A conjugated product is made up of an active ingredient (for example, peptide, carbohydrate) bound covalently or noncovalently to a carrier (for example, protein, peptide, inorganic mineral) with the objective of improving the efficacy or stability of the product.

Degradation Product
A molecule resulting from a change in the drug substance (bulk material) brought about over time. For the purpose of stability testing of the products described in this guideline, such changes could occur as a result of processing or storage (e.g., by deamidation, oxidation, aggregation, proteolysis). For biotechnological/biological products some degradation products may be active.

Impurity
Any component of the drug substance (bulk material) or drug product (final container product) which is not the chemical entity defined as the drug substance, an excipient, or other additives to the drug product.

Intermediate
For biotechnological/biological products, a material produced during a manufacturing process which is not the drug substance or the drug product but whose manufacture is critical to the successful production of the drug substance or the drug product. Generally, an intermediate will be quantifiable and specifications will be established to determine the successful completion of the manufacturing step prior to continuation of the manufacturing process. This includes material which may undergo further molecular modification or be held for an extended period of time prior to further processing.

Manufacturing Scale Production
Manufacture at the scale typically encountered in a facility intended for product production for marketing.

Pilot-Plant Scale
The production of the drug substance or drug product by a procedure fully representative of and simulating that to be applied at manufacturing scale. The methods of cell expansion, harvest, and product purification should be identical except for the scale of production.

Santé Canada Health Canada

LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L' INDUSTRIE

Qualité des produits issus de la biotechnologie: Évaluation de la stabilité des produits biologiques ou issus de la biotechnologie

ICH thème Q5C

Publication autorisée par le
ministre de la Santé

Date d'approbation par le PPT	1999/12/16
Date mis en vigueur par PPT	2001/01/05

Programme des produits thérapeutiques

Canada

Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

Notre Mission: Faire en sorte que les médicaments, les instruments médicaux et les autres produits thérapeutiques disponibles au Canada soient sûrs, efficaces et de grande qualité et que les stupéfiants et drogues d'usage restreint ne fassent l'objet d'aucun abus et ne soient pas détournés de leurs usages légitimes.

Programme des produits thérapeutiques

LE SITE WEB DU PROGRAMME DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES
(Web-PT)

LAISSEZ VOTRE ORDINATEUR FAIRE LES RECHERCHES!

...Vous voulez savoir comment commercialiser un nouveau médicament?

...Vous souhaitez obtenir des renseignements au sujet du processus de réglementation des médicaments?

...Vous voulez connaître quels sont les médicaments les plus récemment autorisés au Canada?

...Vous souhaitez avoir un accès direct à nos formulaires et à nos politiques?

...Vous voulez connaître quelles sont les contraintes en matière d' étiquetage des médicaments?

Vous pouvez obtenir ces renseignements et plusieurs autres en consultant

le site web du programme des produits thérapeutiques
à
www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2000

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A
Pré Tunney
OTTAWA (Ontario)
K1A 0K9

téléphone : (613) 954-5995
télécopieur : (613) 941-5366

also available in English under the following Title: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological / Biological Products

N° de catalogue H42-2/67-20-2000F
ISBN 0-662-29197-2

AVANT-PROPOS

La présente ligne directrice a été élaborée par un groupe d'experts de l'ICH et a fait l'objet de consultations, menées par les organismes de réglementation, conformément au processus de l'ICH. Le Comité directeur de l'ICH en a approuvé la version finale et en a recommandé l'adoption par les organismes de réglementation de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis.

En adoptant cette ligne directrice de l'ICH, le Programme des produits thérapeutiques (PPT) fait siens les principes et les pratiques qui y sont énoncés. Ce document doit être lu en parallèle avec la lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables du Programme.

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques du PPT et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel du PPT lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer le mandat du Programme d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas de force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le Programme pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que le Programme se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin d'être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Le PPT s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

1. PRÉAMBULE 1

2. PORTÉE DE L'ANNEXE 1

3. TERMINOLOGIE 2

4. SELECTION DES LOTS 2
   4.1. Substance médicamenteuse (matériel en vrac) 2
   4.2. Produits intermédiaires 3
   4.3 Produit médicamenteux (produit dans son contenant final) 3
   4.4 Sélection des échantillons 4

5. PROFIL INDICATEUR DE STABILITÉ 5
   5.1 Protocole 5
   5.2 Puissance 5
   5.3 Pureté et caractérisation moléculaire 6
   5.4 Autres caractéristiques du produit 7

6. CONDITIONS D'ENTREPOSAGE 8
   6.1 Température 8
   6.2 Humidité 8
   6.3 Vieillissement accéléré et facteurs de stress 8
   6.4 Lumière 9
   6.5 Contenant et dispositif de fermeture 9
   6.6 Stabilité d'un produit lyophilisé après sa reconstitution 10

7. FRÉQUENCE DES TESTS 10

8. SPÉCIFICATIONS 11

9. ÉTIQUETAGE 11

10. GLOSSAIRE 11

1. PRÉAMBULE

Les recommandations formulées dans la ligne directrice tripartite harmonisée de l'ICH intitulée « Essais de stabilité des nouvelles substances et produits médicamenteux » (27 octobre 1993) s'appliquent en général aux produits biologiques ou issus de la biotechnologie. Ceux-ci ont toutefois des propriétés particulières dont il convient de tenir compte dans un programme de stabilité destiné à vérifier leur stabilité durant la période d'entreposage proposée. Dans le cas de ces produits où les composantes actives sont typiquement des protéines et/ou des polypeptides, le maintien de leur conformation moléculaire et, dès lors, de leur activité biologique, dépend de liaisons covalentes et de liaisons non covalentes. Les produits biologiques ou issus de la biotechnologie sont particulièrement sensibles aux facteurs de l'environnement tels que les changements de température, l'oxydation, la lumière, la teneur en ions et le cisaillement ("shearing"). Des conditions d'entreposage strictes sont habituellement nécessaires pour préserver leur activité biologique et empêcher leur dégradation.

L'évaluation de la stabilité peut nécessiter des méthodes d'analyse complexes. Les essais pour l'activité biologique, lorsqu'il y a lieu, doivent être inclus dans les études de stabilité. En outre, dans la mesure où la pureté et les caractéristiques moléculaires du produit le permettent, on doit analyser la molécule et quantifier les produits de dégradation par des épreuves physico-chimiques, biochimiques et immunochimiques appropriées.

Le requérant doit recueillir les données nécessaires pour étayer ses allégations relativement à la stabilité de ses produits biologiques ou issus de la biotechnologie et ce, en tenant compte des considérations abordées plus haut de même que des nombreux facteurs externes susceptibles d'influer sur la puissance, la pureté ou la qualité de son produit. Les données de base destinées à justifier la période d'entreposage recommandée pour une substance médicamenteuse ou un produit médicamenteux doivent être obtenues par des épreuves de stabilité à long terme en temps réel et en conditions réelles. Il est donc essentiel d'avoir un bon programme d'évaluation de la stabilité à long terme pour mettre au point un produit destiné au commerce. Le présent document porte sur les analyses que doit comprendre l'évaluation de stabilité à joindre au dossier d'une demande de mise en marché. Il est entendu que durant l'évaluation d'une demande, les données relatives à la stabilité du produit considéré peuvent être mises à jour régulièrement.

2. PORTÉE DE L'ANNEXE

Les recommandations formulées dans la présente annexe concernent les protéines et les polypeptides bien caractérisés ainsi que les produits qui en dérivent ou dont ils font partie et qui sont isolés de tissus, de liquides biologiques , de cultures cellulaires, ou qui sont fabriqués au moyen de la technologie de l'ADN recombinant. Ainsi le présent document concerne donc la

production et la présentation des données de stabilité pour des produits tels que les cytokines (interférons, interleukines, facteurs stimulant les colonies, facteurs de nécrose de tumeurs), les érythropoïétines, les activateurs de plasminogène, les facteurs plasmatiques, les hormones et les facteurs de croissance, les insulines, les anticorps monoclonaux et les vaccins composés de protéines ou de polypeptides bien caractérisés. Les recommandations formulées ci-après peuvent aussi s'appliquer à d'autres types de produits tels que les vaccins classiques, après consultation auprès des autorités réglementaires concernées. Cette ligne directrice ne s'applique pas aux antibiotiques, aux extraits d'allergènes, aux héparines, aux vitamines, au sang entier ou aux éléments figurés du sang.

3. TERMINOLOGIE

La terminologie de base employée dans la présente annexe est définie dans le « Glossaire » de la directive tripartite de l'ICH intitulée « Essai de stabilité des nouveaux produits et substances médicamenteuses » (27 octobre 1993). Toutefois, comme la terminologie habituelle des fabricants de produits biologiques ou issus de la biotechnologie est parfois différente, nous indiquons entre parenthèses les équivalents pour faciliter la lecture. Enfin, dans un glossaire complémentaire, nous définissons certains des termes employés dans le domaine de la production de produits biologiques ou issus de la biotechnologie.

4. SELECTION DES LOTS

4.1. Substance médicamenteuse (matériel en vrac)

Lorsque le matériel en vrac n'est pas immédiatement utilisé pour la formulation et les étapes finales de fabrication du produit fini, des données de stabilité doivent porter sur au moins trois lots dont la fabrication et l'entreposage sont représentatifs de l'échelle réelle de production. Si la période d'entreposage proposée dépasse six mois, les résultats de l'évaluation de stabilité à présenter avec la demande doivent s'étendre sur au moins six mois. Pour les substances médicamenteuses dont la période d'entreposage proposée est inférieure à six mois, la quantité minimale de données de stabilité qui doivent accompagner la demande d'autorisation de mise en marché doit être établie dans chaque cas. Le fabricant peut aussi présenter avec sa demande aux autorités réglementaires, des données sur les lots de substance médicamenteuse fabriqués à l'échelle pilote au moyen de procédés de fermentation et de purification d'échelle réduite, et s'engager à soumettre les trois premiers lots de fabrication à l'échelle réelle de production à une évaluation de la stabilité à long terme, lorsque l'autorisation aura été accordée.

Les lots de la substance médicamenteuse soumis à l'évaluation de la stabilité doivent être représentatifs de la qualité du produit utilisé dans les études précliniques et cliniques ainsi que du produit qui sera fabriqué à l'échelle réelle de production. En outre, les méthodes de fabrication et d'entreposage de la substance médicamenteuse (matériel en vrac) fabriquée à l'échelle pilote doivent être représentatives des procédés devant être utilisés pour la fabrication à l'échelle réelle de production.

La substance médicamenteuse soumise à l'évaluation de la stabilité doit aussi être conservée dans des contenants représentatifs de ceux qui seront utilisés pour le produit fabriqué à l'échelle réelle de production. Les contenants de capacité réduite peuvent être acceptés pour les essais de stabilité de substances médicamenteuses, à la condition qu'ils soient fabriqués du même matériau et possèdent le même type de contenant et dispositif de fermeture que ceux devant être utilisés pour le produit fabriqué à l'échelle réelle de production.

4.2. Produits intermédiaires

Durant la fabrication de produits biologiques ou issus de la biotechnologie, la qualité et la vérification de certains produits intermédiaires peuvent avoir une influence déterminante sur la production du produit fini. En général le fabricant doit indiquer les intermédiaires et produire des données maison ainsi que les limites du procédé qui assurent leur stabilité dans des limites du procédé utilisé. Quoique les données recueillies durant la fabrication à l'échelle pilote soient admissibles, le fabricant doit s'assurer qu'elles sont également valables lorsque le procédé est utilisé à l'échelle réelle de production.

4.3 Produit médicamenteux (produit dans son contenant final)

L'information concernant la stabilité du produit dans son contenant final doit porter sur au moins trois lots représentatifs de celui qui sera utilisé à l'échelle réelle de production. Autant que possible, les lots du produit dans son contenant final soumis à l'évaluation de la stabilité doivent avoir été fabriqués avec du matériel en vrac provenant de différents lots. Si la période d'entreposage proposée dépasse six mois, les résultats de l'évaluation de stabilité à présenter avec la demande d'homologation doivent couvrir une période d'au moins six mois. Pour les produits médicamenteux dont la période d'entreposage est inférieure à six mois, la quantité minimale de données de stabilité qui doivent accompagner la demande initiale est fixée dans chaque cas. La date de péremption sera déterminée d'après les données fournies à l'appui de la demande. Comme cette date dépend des valeurs obtenues sous des conditions de temps et de température réelles, les données concernant la stabilité doivent être régulièrement mises à jour

durant l'examen de la demande. La qualité du produit dans son contenant final mis en examen de stabilité doit représenter fidèlement celle du matériel utilisé pour les études précliniques et cliniques. Le fabricant peut aussi présenter avec sa demande des données sur les lots de produits médicamenteux fabriqués à l'échelle pilote et s'engager à soumettre les trois premiers lots fabriqués à l'échelle réelle de production à une évaluation de la stabilité à long terme lorsque l'autorisation aura été accordée. Lorsque les lots issus d'une lusine pilote ont été soumis afin d'établir la date de péremption et dans le cas où le produit ne rencontre pas les objectifs de stabilité jusqu'à la date de péremption lorsque fabriqué à l'échelle réelle de production, ou n'est pas représentatif du matériel utilisé dans les essais précliniques et cliniques, le répondant doit aviser les autorités réglementaires appropriées afin de discuter d'un plan d'action qui soit acceptable.

4.4 Sélection des échantillons

Lorsqu'un produit doit être distribué en lots de volumes différents (p.ex. 1 millilitre (mL), 2 mL ou 10 mL), de nombres d'unités différentes (p. ex. 10 unités, 20 unités ou 50 unités), ou de masses différentes (p. ex. 1 milligramme (mg), 2 mg ou 5 mg), le choix des échantillons peut se faire soit en utilisant un système de matrice et/ou par regroupement.

Le système de matrice est le plan statistique d'une étude de stabilité à partir duquel différentes portions d'échantillons sont testées à des points d'échantillonnage différents; il ne doit être utilisé que lorsque la documentation appropriée est disponible pour confirmer que la stabilité des échantillons soumis est comparable à la stabilité de tous les échantillons. Les différences dans les échantillons du même produit médicamenteux doivent être identifiées par exemple pour couvrir différents lots, différentes concentrations, différentes dimensions du même dispositif de fermeture et possiblement, dans certains cas, différents systèmes de contenants et dispositifs de fermeture. Un système de matrice ne doit pas être utilisé si les échantillons présentent des différences susceptibles d'influer sur la stabilité du produit, par exemple, des différences de concentrations et de contenants/dispositifs de fermeture, et pour lesquelles il est impossible de confirmer que le produit réagissede la même manière durant l'entreposage.

Lorsque le produit se présente à la même concentration et exactement dans le même type de contenant, avec le même dispositif de fermeture, mais que des contenants d'au moins 3 formats différents sont utilisés, il est permis au fabricant de placer seulement le plus petit et le plus grand contenant dans le programme de vérification de la stabilité: la sélection porte alors sur les deux bornes de l'intervalle. Un tel mode de sélection, par regroupement, suppose que la stabilité des

échantillons compris dans la portion intermédiaire de l'intervalle est représentée par celle des échantillons des deux bornes. Dans certains cas, il peut être nécessaire de présenter des données pour démontrer que tous les échantillons sont adéquatement représentés par les valeurs obtenues pour les deux bornes extrêmes.

5. PROFIL INDICATEUR DE STABILITÉ

Il n'existe pas vraiment d'épreuve ou de paramètre unique qui permet de donner un profil des caractéristiques de stabilité d'un produit biologique ou issus de la biotechnologie. Par conséquent, le fabricant doit présenter un profil indicateur garantissant que les éventuels changements d'identité, de pureté et de puissance du produit seront détectés.

Au moment de présenter sa demande, le fabricant doit avoir validé les méthodes qu'il a utilisées pour l'établissement du profil indicateur, et les résultats doivent être mis à la disposition des autorités réglementaires. La nature des épreuves utilisées sera spécifique au produit. Les caractéristiques mentionnées ci-après, bien qu'elles ne soient pas les seules à entrer en considération, sont généralement nécessaires pour démontrer de façon satisfaisante la stabilité d'un produit.

5.1 Protocole

Le dossier de la demande d'autorisation de mise en marché doit comprendre une description détaillée du protocole de l'évaluation de la stabilité de la substance médicamenteuse et du produit médicamenteux, qui doit étayer les recommandations concernant les conditions d'entreposage et la date de péremption proposée. Le protocole doit fournir toute l'information nécessaire pour démontrer la stabilité du produit biologique ou issus de la biotechnologie jusqu'à la date de péremption proposée incluant par exemple, des spécifications et des fréquences de contrôle bien définies. Les méthodes statistiques à utiliser sont décrites dans la directive tripartite sur la stabilité.

5.2 Puissance

Lorsque l'usage auquel doit servir un produit donné est lié à une activité biologique définissable et mesurable, l'évaluation de la puissance du produit doit faire partie des études de stabilité. Pour les fins de la vérification de la stabilité des produits visés par la présente directive, la puissance est la propriété que possède le produit à produire l'effet qu'il est censé produire. On l'évalue en mesurant une des caractéristiques du produit au moyen d'une méthode quantitative appropriée.

En général, la comparaison des valeurs de puissance obtenues entre différents laboratoires pour des produits biologiques ou issus de la biotechnologie n'est significative que si les résultats sont exprimés en fonction d' une substance de référence appropriée. À ces fins, l'épreuve doit inclure une substance de référence calibrée directement ou indirectement au moyen de l'étalon national ou international correspondant.

L'évaluation de la puissance doit être effectuée à une fréquence adéquate, indiquée dans le protocole, et les résultats doivent être exprimés en unités de mesure d'activité biologique calibrée autant que possible au moyen d'un étalon reconnu au niveau national ou international. S'il n'existe pas d'étalon de référence national ou international, les résultats peuvent être présentés en unités de mesure maison, établies au moyen d'une substance de référence caractérisée.

La puissance de certains produits biologiques ou issus de la biotechnologie résulte de la conjugaison de l'ingrédient actif (ou des ingrédients actifs) avec une autre substance, ou de sa liaison à un adjuvant. Il faut étudier la dissociation de l'ingrédient actif de son transporteur en conditions réelles de temps et de température (y compris les conditions auxquelles sera soumis le produit durant le transport). L'évaluation de la stabilité de ce genre de produits peut être difficile car, dans certains cas, les épreuves *in vitro* pour évaluer l'activité biologique et la caractérisation physicochimique physico-chimiques sont impossibles à réaliser ou donnent des résultats inexacts. Il convient alors de pallier aux insuffisances de l'évaluation *in vitro* en recourant à d'autres stratégies (p. ex. la réalisation de l'épreuve sur le produit avant qu'il soit conjugué ou lié, l'évaluation de la libération du composé actif par la seconde moiété, les épreuves *in vivo*) ou en utilisant une épreuve de substitution appropriée.

5.3 Pureté et caractérisation moléculaire

Dans le contexte de l'évaluation de la stabilité des produits visés par la présente directive, le terme pureté a un sens relatif. En raison de la glycosylation, de la déamidation et d'autres phénomènes susceptibles de donner lieu à des hétérogénéités, il est extrêmement difficile de déterminer le degré de pureté absolue d'un produit biologique ou issus de la biotechnologie. En général, il faut évaluer la pureté en utilisant plusieurs méthodes et le degré de pureté mesuré dépend de la méthode utilisée. Pour les besoins de l'évaluation de la stabilité, les méthodes utilisées pour déterminer la pureté du produit doivent permettre la détection de produits de dégradation.

Il faut indiquer le degré de pureté du produit évalué ainsi que les quantités individuelles et totales de produits de dégradation qu'il contient et, autant que possible, fournir de l'information à l'appui. Les concentrations limites acceptables des produits de dégradation doivent être établies à partir du profil analytique de lots de substance médicamenteuse et de produit médicamenteux utilisés pour les études précliniques et cliniques.

En choisissant les méthodes d'analyse physico-chimiques, biochimiques et immunochimiques appropriées, il devrait être possible de caractériser en profondeur la substance médicamenteuse et/ou le produit médicamenteux (p. ex. poids moléculaire, charge, hydrophobicité) et de détecter avec exactitude la dégradation survenue par déamidation , oxydation, sulfoxydation, agrégation ou fragmentation durant la période d'entreposage. À cette fin, on peut utiliser, par exemple, une méthode électrophorétique (électrophorèse SDS-PAGE, immunoélectrophorèse, transfert Western, isoélectrofocalisation), la chromatographie à haute résolution (p. ex.: chromatographie en phase inversée, par filtration sur gel, sur résine d'échange d'ions, d'affinité) et la cartographie peptidique.

Si durant l'évaluation de la stabilité à long terme, l'évaluation avec vieillissement accéléré et/ou l'évaluation avec facteurs de stress des changements qualitatifs ou quantitatifs importants sont détectés, lesquels dénotent la formation de produits de dégradation, il faut penser aux risques potentiels associés au produit évalué et veiller à ce que les produits de dégradation soient caractérisés et dosés dans le cadre de l'évaluation de la stabilité à long terme. Il faut aussi proposer des valeurs limites acceptables et justifier le choix préconisé, en tenant compte des concentrations mesurées dans le matériel utilisé pour les études précliniques et cliniques.

Pour les substances qui ne peuvent êtrecaractérisées adéquatement ou des produits dont le degré de pureté ne peut être déterminé par des méthodes analytiques courantes, le fabricant doit proposer des méthodes d'analyse différentes en justifiant son choix.

5.4 Autres caractéristiques du produit

Les caractéristiques énumérées ci après, quoiqu'elles ne s'appliquent pas expressément aux produits biologiques ou issus de la biotechnologie, doivent être surveillées et rappportées au produit médicamenteux dans son contenant final.

Aspect visuel du produit (couleur et opacité pour les solutions et les suspensions, couleur, texture et délai de dissolution des poudres), particules visibles dans les solutions ou après la reconstitution des poudres ou les pastilles lyophilisées, pH et humidité des poudres et produits lyophilisés.

Essais de stérilité ou autre méthode alternative (p. ex. l'intégrité du contenant et du dispositif de fermeture) à effectuer au moins au début et à la fin de la période d'entreposage proposée.

Certains additifs (p. ex. les agents stabilisants, les agents de conservation) ou excipients peuvent se dégrader pendant la durée de conservation du produit médicamenteux. Si durant les évaluations préliminaires, on relève des signes, si minimes soient-ils, que la dégradation ou la réaction de ces matériaux avec le produit puisse altérer la qualité du produit médicamenteux, il peut être nécessaire de surveiller ces composants pendant la durée du programme d'évaluation de la stabilité.

Comme le contenant et le dispositif de fermeture peuvent avoir des effets nuisibles sur le produit, il convient de les évaluer avec soin (voir ci-dessous).

6. CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

6.1 Température

Comme la température d'entreposage est très précise pour la plupart des produits biologiques ou issus de la biotechnologie finis, l'évaluation de la stabilité en conditions réelles de temps et de température peut être limitée à la température de conservation proposée.

6.2 Humidité

En général, les produits biologiques ou issus de la biotechnologie sont distribués dans des contenants à l'épreuve de l'humidité. Lorsqu'il est possible de démontrer que les contenants et les conditions d'entreposage proposés suffisent à protéger le produit de l'humidité et de la dessiccation on peut habituellement omettre l'évaluation de la stabilité à différents degrés d'humidité relative. Si les contenants utilisés ne sont pas à l'épreuve de l'humidité ou de la dessiccation, des données démontrant la stabilité du produit dans de telles conditions doivent être fournies.

6.3 Vieillissement accéléré et facteurs de stress

Comme nous l'avons déjà signalé, la date de péremption doit être déterminée d'après les résultats des évaluations en conditions réelles de temps et de température. Toutefois, nous suggérons fortement d'évaluer la substance médicamenteuse et le produit médicamenteux en condition de vieillissement accéléré et sous l'influence de facteurs de stress. L'évaluation en condition de

vieillissement accéléré peut apporter des renseignements utiles pour déterminer la date de péremption, pour le développement ultérieur du produit (p. ex. évaluation préliminaire de changements tels que la modification de la formulation, la mise en production à plus grande échelle), pour la validation des méthodes d'analyse utilisées dans l'évaluation de la stabilité, ou pour établir le profil de dégradation de la substance médicamenteuse ou du produit médicamenteux. Quant à l'évaluation avec facteurs de stress, elle peut apporter des données utiles pour déterminer si l'exposition accidentelle à des conditions autres que celles recommandées (p. ex. durant le transport) peut avoir des effets nuisibles sur le produit et permettre d'identifier les paramètres les plus appropriés comme indicateurs de la stabilité du produit. L'étude des effets de l'exposition de la substance médicamenteuse ou du produit médicamenteux à des conditions extrêmes peut aider à mettre en évidence des modes de dégradation; le cas échéant, il faut déterminer si les mêmes changements se produisent dans les conditions d'entreposage proposées. Les évaluations avec vieillissement accéléré et en conditions de stress sont décrites dans la directive tripartite sur la stabilité, mais le répondant doit noter que ces conditions particulières peuvent ne pas être appropriées pour les produits biologiques ou issus de la biotechnologie. Ces conditions doivent être choisies avec soin en fonction du produit évalué.

6.4 Lumière

Sur ce point, l'évaluation dépend du produit; le fabricant doit s'adresser aux autorités réglementaires appropriées pour connaître la marche à suivre.

6.5 Contenant et dispositif de fermeture

La qualité du produit peut être modifiée si des interactions surviennent entre le produit biologique ou issus de la biotechnologie et le contenant/ dispositif de fermeture. Dans le cas des produits liquides (autres que les liquides en ampoules scellées) pour lesquels l'absence d'interactions ne peut être exclue, il faut évaluer la stabilité d'échantillons placés à l'endroit, à l'envers ou à l'horizontale (pour que le liquide soit en contact avec le dispositif de fermeture) pour voir si ce dispositif influe sur la qualité du produit. Il faut fournir des données sur tous les contenants et dispositifs de fermeture qui seront disponibles sur le marché.

En plus de fournir les données habituelles sur les contenants à dose unique classiques, le fabricant doit démontrer que le dispositif de fermeture des contenants à doses multiples peut supporter les insertions et retraits répétés sans que la puissance , la pureté ou la qualité du produit n'en soient modifiées pour la période maximale indiquée dans le mode d'emploi, sur le contenant, l'emballage et/ou la notice jointe au produit. L'information fournie sur ces éléments d'emballage doit être conforme aux exigences nationales ou régionales en la matière.

6.6 Stabilité d'un produit lyophilisé après sa reconstitution

La stabilité des produits lyophilisés reconstitués doit être démontrée dans les conditions et pour la période de conservation maximale indiquées sur le contenant, l'emballage et/ou la notice jointe au produit. L'information fournie sur ces éléments d'emballage doit être conforme aux exigences nationales ou régionales en la matière.

7. FRÉQUENCE DES TESTS

La durée maximale d'entreposage des produits biologiques ou issus de la biotechnologie peut varier de quelques jours à plusieurs années. On comprendra donc qu'il est difficile de préciser la durée de l'évaluation de la stabilité et la fréquence des contrôles dans une directive uniformément applicable à tous les types de produits biologiques ou issus de la biotechnologie. À quelques exceptions près, toutefois, la durée maximale de conservation des produits existants et à venir est comprise entre six mois et cinq ans. Par conséquent, la directive a été formulée en fonction de cette plage de durées de conservation; on tient ainsi compte du fait que la dégradation de ces produits n'est pas nécessairement déterminée par les mêmes facteurs durant différents intervalles d'une longue période d'entreposage.

Lorsque la période maximale d'entreposage proposée est d'un an ou moins, la stabilité en temps réel doit être évaluée tous les mois pendant les 3 premiers mois et tous les 3 mois par la suite. Lorsque la période maximale d'entreposage proposée est supérieure à un an, la stabilité du produit doit être évaluée à tous les trois mois la première année, aux six mois la deuxième année, puis une fois l'an par la suite.

Les fréquences d'évaluation énumérées ci-dessus sont indiquées au stade de la pré-autorisation ou de la pré-homologation, mais une fréquence moindre peut suffire une fois le produit autorisé ou homologué, lorsque les données de stabilité indiquent qu'il est suffisamment stable. Si l'évaluation indique que le produit demeure stable, le répondant est encouragé à soumettre un protocole expliquant les raisons pour lesquelles certaines fréquence d'évaluation peuvent être éliminées (p. ex. l'intervalle du neuf mois) pour les études de stabilité long terme, une fois le produit autorisé ou homologué.

8. SPÉCIFICATIONS

Même si les produits biologiques ou issus de la biotechnologie peuvent perdre une bonne partie de leur activité, subir des changements physico-chimiques importants et se dégrader considérablement durant leur entreposage, la réglementation internationale et nationale ne nous éclaire pas beaucoup pour définir des spécifications touchant expressément le début et la fin de la période d'entreposage. Des recommandations pour les pertes d'activité optimales acceptables, les valeurs limites pour des changements physico-chimiques ou de dégradation durant la période de conservation proposée n'ont pas été adoptées pour des groupes ou des types de produits de ces catégories mais sont considérées sur une base individuelle. Chaque produit doit rester conforme aux spécifications dans les limites reconnues en matière de sécurité, de pureté et de puissance durant la période de conservation proposée. Ces spécifications et ces limites doivent être définies en considération de toute l'information recueillie et au moyen des méthodes statistiques appropriées. Si les spécifications applicables au début et à la fin de la période de conservation diffèrent, des données suffisantes doivent démontrer que la performance clinique du produit n'est pas modifiée, comme il est expliqué dans la directive tripartite sur la stabilité.

9. ÉTIQUETAGE

Les températures de conservation recommandées pour la plupart des substances médicamenteuses et produits médicamenteux biologiques ou issus de la biotechnologie sont très précises. Des recommandations spécifiques doivent être formulées, surtout pour les substances médicamenteuses et les produits médicamenteux qui ne supportent pas la congélation. Ces recommandations et, s'il y a lieu, les autres recommandations pour protéger le produit de la lumière et/ou de l'humidité, doivent figurer sur le contenant, sur l'emballage ou sur la notice jointe au produit. L'information fournie doit être conforme aux exigences nationales ou régionales applicables.

10. GLOSSAIRE

Produit conjugué

Un produit conjugué se compose d'un ingrédient actif (par exemple un peptide ou un glucide) qui est fixé par une liaison covalente ou non, à un transporteur (par exemple une protéine, un peptide ou un minéral inorganique) dans le but d'améliorer l'efficacité ou la stabilité du produit.

Produit de dégradation

Molécule résultant d'un changement qui survient au bout d'un certain temps dans la substance médicamenteuse (matériel en vrac). Pour les besoins de l'évaluation de la stabilité des produits visés par la présente ligne directrice, de tels changements peuvent se produire par suite du traitement ou de l'entreposage (p. ex. par déamidation, oxydation, agrégation, protéolyse). Pour les produits biologiques ou issus de la biotechnologie, certains des produits de dégradation peuvent posséder une activité propre.

Impureté

Composante d'une substance médicamenteuse (matériel en vrac) ou d'un produit médicamenteux (produit dans son contenant final) autre qu'une entité chimique définie comme étant la substance médicamenteuse, un excipient ou d'autres additifs au produit médicamenteux.

Produit intermédiaire

Dans les cas des produits biologiques ou issus de la biotechnologie, un produit formé durant une étape du procédé de fabrication et qui n'est pas une substance médicamenteuse ou un produit médicamenteux, mais dont la fabrication est essentielle pour la production de la substance médicamenteuse ou du produit médicamenteux en question. En général, les produits intermédiaires sont quantifiables et font l'objet de spécifications permettant d'assurer qu'ils ont été fabriqués adéquatement à chaque étape avant la poursuite du processus de fabrication. Il peut s'agir de substances qui doivent subir des modifications moléculaires additionnelles ou qui doivent être conservées durant une période prolongée avant que leur transformation ne se poursuive.

Echelle réelle de production

Fabrication à une échelle typique de celle utilisée dans des installations destinées à effectuer la production du produit pour la mise en marché.

Echelle de l'usine pilote

Fabrication de la substance médicamenteuse ou du produit médicamenteux par un procédé qui reproduit fidèlement les conditions qui existeront à l'échelle réelle de production. À l'exception du volume de production, les procédés de culture cellulaire, de récolte et de purification doivent être les mêmes que pour la fabrication à l'échelle réelle de production.